



⑬ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 15 740 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 31/166**

⑳ Aktenzeichen: 101 15 740.1  
㉔ Anmeldetag: 26. 3. 2001  
㉕ Offenlegungstag: 2. 10. 2002

**DE 101 15 740 A 1**

㉚ Anmelder:  
Speck, Ulrich, Prof. Dr., 13465 Berlin, DE  
  
㉜ Vertreter:  
Wablat, W., Dipl.-Chem. Dr.-Ing. Dr.jur., Pat.-Anw.,  
14129 Berlin

㉚ Erfinder:  
Scheller, Bruno, Dr. med., 66440 Blieskastel, DE;  
Speck, Ulrich, Prof. Dr., 13465 Berlin, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤④ Zubereitung für die Restenoseprophylaxe  
⑤⑦ Die Erfindung betrifft eine Zubereitung von Restenoseprophylaxe. Bei den bisher bekannten Zubereitungen für die Restenoseprophylaxe kann in den betroffenen Abschnitten der Gefäßwände keine ausreichende Wirkstoffkonzentration erreicht werden, da höhere Dosierungen unerwünschte Nebenwirkungen verursachen. Bei der vorliegenden Erfindung wird einer Zubereitung mindestens ein lipophiler hyperplastischer Wirkstoff zugesetzt, der einen Verteilungskoeffizienten zwischen Butanol und Wasser von  $\geq 0,5$  besitzt. Der lipophile Wirkstoff wird rasch und in ausreichender Menge in die Gefäßwand aufgenommen. Die Zubereitung kann flüssig und kapillargängig sein und ein Kontrastmittel enthalten, so dass bei den in der Regel erforderlichen Kontrastaufnahmen ohne zusätzlichen Aufwand ein Wirkstoffübergang in die Gefäßwand erfolgt. Die Zubereitung kann aber auch auf einen Katheter aufgebracht sein.

**DE 101 15 740 A 1**

[0001] Die Erfindung betrifft eine Zubereitung zur Restenoseprophylaxe sowie deren Aufbringung auf Angiographiekatheter.

[0002] Blutgefäßverengungen sind eine wichtige Ursache von Morbidität und Mortalität. Lokale Verengungen oder Verschlüsse von größeren Gefäßen bis minimal ca. 2 mm Durchmesser lassen sich in vielen Fällen mit Hilfe von aufdehnbaren Ballonkathetern wieder auf ihr ursprüngliches Lumen aufweiten. Dabei werden sehr hohe Drucke aufgewendet, die zu Einrissen der verdickten Gefäßwände, deren Quetschung und Verdrängung in das umgebende Gewebe führen können. Bei einem Teil derartiger Eingriffe werden röhrenförmige, perforierte Metallstützen ("Stents") implantiert, um die Gefäße offen zu halten. In vielen Fällen reagieren die derart behandelten Gefäßwände binnen weniger Wochen und Monate mit einem verstärkten Dickenwachstum, das einer Narbenbildung ähnelt. Dadurch und durch die fortschreitende Arteriosklerose kann es in relativ kurzer Zeit zu einer erneuten Gefäßverengung ("Restenose") kommen. Die Restenose ist ein gravierendes medizinisches Problem und verursacht hohe Kosten.

[0003] Eine erwiesenermaßen klinisch wirksame Methode, der Restenose vorzubeugen, ist die Bestrahlung der betroffenen Gefäßwandbezirke unmittelbar nach dem Eingriff mit hohen Dosen Röntgenstrahlung (extrakorporale Quellen oder intraluminal platzierte Radioisotope).

[0004] Wesentlicher Nachteil der Bestrahlung ist in den notwendigen Vorsichtsmaßnahmen beim Umgang mit therapeutischen Strahlendosen zu sehen. Zahlreiche andere Verfahren zur Verhinderung der vorzeitigen Restenose sind experimentell und klinisch erprobt worden, bisher jedoch ohne entscheidenden Erfolg [Bult H. Restenosis: A challenge for pharmacology. *Tips* 21 274–279, 2000].

[0005] Eine Hemmung der Mitose, der reaktiven Gefäßwandverdickung und der Restenose ist für eine Vielzahl von Arzneistoffen beschrieben: Wichtige Wirkprinzipien sind Plättchenaggregationshemmung, Enzymhemmung, Mitosehemmung, Zytostatika und Kortikoide. In vitro und z. T. auch tierexperimentell wurden günstige Ergebnisse erzielt, die sich bisher klinisch nicht bestätigen ließen. Als Erklärung wird vor allem angeführt, daß in den betroffenen Abschnitten der Gefäßwände keine ausreichenden Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden. Dies gilt besonders für die orale und intravenöse Verabreichung, bei denen Nebenwirkungen eine höhere Dosierung verhindern. Als Alternative wurde die Verabreichung über spezielle Katheter versucht, die entweder die Arzneimittellösung durch die Poren eines eng anliegenden Ballons direkt in die Gefäßwand pressen oder den Zu- und Abfluß in einem Gefäßabschnitt blockieren und die Gefäßwand für einige Zeit der Arzneistofflösung aussetzen [Herdeg, C., M. Oberhoff, D. I. Siegel-Axel, A. Baumbach, A. Blatner, A. Küttner, S. Schröder, K. R. Karsch: Paclitaxel: Ein Chemotherapeutikum zur Restenoseprophylaxe? Experimentelle Untersuchungen in vitro und in vivo. *Z Kardiologie* 89 390–397, 2000]. Eine über längere Zeit wirksame Arzneimittellösung vorher erweiterter Gefäßabschnitte wurde durch langsame Freigabe von Wirkstoffen aus beschichteten Stents erreicht. Mit all diesen Verfahren bleibt es schwierig, ausreichende Wirkstoffkonzentrationen über ausreichende Zeit in den behandlungsbedürftigen Gefäßabschnitten zu erreichen. Hydrophile Wirkstoffe werden aus Geweben rasch ausgewaschen [Baumbach, A., C. Herdeg, M. Kluge, M. Oberhoff, M. Lerch, K. K. Haase, C. Wolter, S. Schröder, K. R. Karsch: Local drug delivery: Impact of pressure, substance characteristics, and stenting on drug transfer into the arterial wall. *Cathet Cardiovasc In-*

*tervent* 47 102–106, 1999]. Eine wiederholte Verabreichung ist wegen des invasiven Zugangs durch Katheter nicht möglich. Lipophile Wirkstoffe sind in gefäßverträglichen, wässrigen Medien nicht ausreichend löslich oder werden in Form von Mizellen oder Liposomen in Lösung gehalten; die Mizellen oder Liposomen werden jedoch nur langsam in das Gewebe aufgenommen. Die Verabreichung durch Spezialkatheter, die den Blutstrom für einige Zeit unterbrechen oder die Wirkstofflösung mit hohem Druck in die Gefäßwand pressen, führt zuerst einmal zu zusätzlichen Gewebeschäden, die eine Verstärkung der reaktiven Hyperplasie bewirken. Beschichtete, Arzneistoff – freisetzende Stents sind schwierig in reproduzierbarer Qualität herzustellen, enthalten wegen ihrer geringen Masse und filigranen Form nur ganz geringe Wirkstoffmengen und sind nicht geeignet, die für die Restenose wichtigen Gefäßabschnitte einige Millimeter proximal und distal des Stents zu behandeln.

[0006] An Wirkstoffen wurden bisher mit einigem Erfolg in experimentellen Versuchsanordnungen Heparin- und Hirudinderivate, Prostacycline, Kortikoide, Kolchizin und Paclitaxel eingesetzt.

[0007] In den meisten Fällen wurden die Wirkstoffe auf Stents aufgebracht; soweit Lösungen verwendet wurden, waren dies wässrige Lösungen oder im Falle des sehr schlecht wasserlöslichen Paclitaxel (4,10β-Diacetoxy-13α-((2R,3S)-3-benzamido-2-hydroxy-3-phenylpropionyloxy)-2α-benzoyloxy-5β, 20-epoxy-1,7β-dihydroxy-11-taxen-9-on) wässrige Lösungen mit Ethanol- oder Cremophor-Zusatz. Mit Cremophor [Poly(oxyethylen)-35-Rizinusöl] kommt es zur Bildung von Mizellen, die bei Verwendung von Ethanol weitgehend vermieden werden.

[0008] Zur direkten Injektion in tumorversorgende Blutgefäße sind Suspensionen oder Emulsionen mit relativ großen Partikeln in wässrigen Zytostatiklösungen ohne oder mit Kontrastmittelzusatz beschrieben worden. Diese Zubereitungen dienen dem Verschluss der Tumorgefäße bei gleichzeitiger zytostatischer Therapie. Das Verschließen der Gefäße ist jedoch dem Ziel der vorliegenden Erfindung gerade entgegengerichtet.

[0009] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Mittel zur örtlich begrenzten Behandlung potentiell hyperproliferativen Gewebes zur Verfügung zu stellen, welche einfach handhabbar und für den Patienten unschädlich sind.

[0010] Ausgehend vom Stand der Technik wird die Aufgabe erfindungsgemäß durch eine Zubereitung, enthaltend mindestens einen antihyperplastischen Wirkstoff mit einem Verteilungskoeffizienten zwischen Butanol und Wasser von  $\geq 0,5$ , die in ein Mittel zur Verbesserung der bildlichen Darstellung der Arterien/Venen eingebracht oder auf einen Katheter aufgetragen wird, gelöst.

[0011] Das Prinzip der Erfindung beruht auf der überraschenden Beobachtung, dass Wirkstoffe aus hinreichend konzentrierten Lösungen, Gelen oder anderen Matrices rasch und in ausreichender Menge in die Gefäßwand aufgenommen werden, sofern sie nicht durch Lösungsvermittler in nach außen hydrophile Mizellen eingeschlossen sind. Wenn die Wirkstoffe lipophil sind (Verteilungskoeffizient Butanol: wässriger Puffer pH 7  $\geq 0,5$ , bevorzugt 1 und besonders bevorzugt  $\geq 5$ ) oder bzw. und reversibel (zu  $> 10\%$ , bevorzugt zu  $> 50\%$ , besonders bevorzugt zu  $> 80\%$ ) und/oder irreversibel an Zellbestandteile binden (z. B. Paclitaxel, Probuco (4,4'-(Isopropylidenbisthiol)bis(2,6-di-tert-butylphenol), Porphyrinderivate), ist die Verweildauer in dem betroffenen Blutgefäß bei Verabreichung während der Gefäßweiterung und ggf. Stentimplantation für den therapeutischen Effekt ausreichend. Durch Verhinderung oder Verminderung der initialen reaktiven Hyperplasie als Folge der Gefäßverletzung wird eine zu starke Verdickung der Gefäß-

wand über viele Monate verhindert. Überraschenderweise hat sich für die erfindungsgemäßen Zubereitungen eine längerfristige Exposition des zu behandelnden Gewebes oder eine direkte Infiltration unter zusätzlicher Verletzung der Gefäßwand als nicht notwendig erwiesen.

**[0012]** Im Zuge der Angioplastik und Stentimplantation werden mehrfach wiederholt Kontrastmittel selektiv in die betreffenden Gefäße injiziert, um Lage, Grad und Form der Stenose zu bestimmen, die genaue Position des Dilatationskatheters festzulegen, den Erfolg der Dilatation zu beurteilen und ggf. einen Stent geeigneter Stärke und Länge zu implantieren. Durch Zusatz der Wirkstoffe oder ihrer für diesen Zweck geeigneten Zubereitungen zu den für diagnostische Zwecke verwendeten Kontrastmitteln kommt es bei jeder Kontrastmittelinjektion ohne zusätzlichen Aufwand und ohne Beschädigung der Gefäße zu einem Wirkstoffübergang in die Gefäßwand. Dabei wird der gesamte für diagnostische Zwecke dargestellte Gefäßabschnitt behandelt, einschließlich des Bereichs deutlich vor der Stenose bis hin zu dem Gefäßabschnitt distal von der Stenose. Das hat den wesentlichen Vorteil, daß kritische Zonen vor und nach der dilatierten Stenose und ggf. Stentimplantation nicht von der Behandlung ausgeschlossen werden.

**[0013]** In einigen Fällen kommt es zu einer überraschenden Verbesserung der Löslichkeit oder der Stabilität übersättigter Lösungen der wenig wasserlöslichen, lipophilen Wirkstoffe in den Kontrastmittellösungen. Ein ebenfalls überraschender Effekt ist die durch Kontrastmittel bedingte verbesserte Adhäsion und Absorption von Wirkstoffen an bzw. in die Gefäßwände sowie die gute lokale Verträglichkeit einiger systemisch extrem toxischer Substanzen in empfindlichen Gefäßgebieten.

**[0014]** Im Falle einer Inkompatibilität von Wirkstoff und Kontrastmittel oder im Falle einer ungenügenden Löslichkeit des Wirkstoffs im Kontrastmittel kann die Wirkstofflösung auch direkt durch den diagnostischen Katheter in das betreffende Gefäß infundiert oder injiziert werden. Dabei werden bevorzugt ähnliche Volumina verwendet wie sie für die Gefäßdarstellung mit Kontrastmitteln durch Katheter gebräuchlich sind [Elke M: Kontrastmittel in der radiologischen Diagnostik, S. 113–119, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1992].

**[0015]** Als Kontrastmittel werden gefäßverträgliche Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen bezeichnet, die im Röntgenbild, in der Ultraschalluntersuchung, in der optischen Bildgebung oder in der Magnetresonanzzarstellung zur verbesserten Darstellung der Blutgefäße oder des Blutflusses eingesetzt werden können. Bei diesen Kontrastmitteln handelt es sich z. B. um Visipaque 320 (Iodixanol), Ultravist 370 (Iopromid), Omnipaque 350 (Iohexol) oder Solutrast 370 (Iopamidol) bzw. Magnevist (Gadolinium-DPTA) oder Gadovist 1M (Gd-D03A-butrol).

**[0016]** Als Wirkstoffe kommen alle zur Hemmung von Zellwachstum, Zellvermehrung und der Bildung hyperplastischer Wucherungen geeigneten Substanzen in Frage, vorausgesetzt sie erfüllen die vorn definierten Kriterien im Hinblick auf Lipophilie und/oder Bindung an Bestandteile des Gewebes. Soweit bestimmte Wirkstoffe nicht ausreichend lipophil oder bindefähig sind, können auch deren pharmakologisch aktive Derivate oder Vorstufen der pharmakologisch aktiven Substanzen verwendet werden, die den eigentlichen Wirkstoff erst im Gewebe freisetzen. Bevorzugt sind Zytostatika aus der Gruppe der Taxoide, wie z. B. Paclitaxel und Docetaxel ((2R,3S)-N-(tert-Butoxycarbonyl)-2-hydroxy-3-phenyl-β-alanin-(4-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1,7β,10β-trihydroxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl-ester)), oder die Epothilone als Beispiele für besonders lipophile Substanzen. Diese sind so lipophil und in Wasser unlöslich, daß

auch hydrophilere Derivate, wie z. B. von Nicollaou KC, Riemer C, Kerr MA, Rideout D, Wrasidlo W. Design, synthesis and biological activity of protaxols. *Nature*, 1993; 364: 464–466 oder im USP 457,674, Novel Taxoids beschrieben bevorzugt werden, soweit das Molekulargewicht nicht ca. 10 kD überschreitet.

**[0017]** Andere nützliche Wirkstoffe gehören zu den Kortikoiden, den Mitosehemmern wie Kolchizin, den Antibiotika wie Azithromycin oder Roxithromycin (Gupta et al. 1998) bzw. den Antioxidantien wie Probucol, sowie Heparin- und Hirudinderivate oder Prostacycline. Ferner zählen auch Immunsuppressiva zu den einzusetzenden Wirkstoffen.

**[0018]** Beispiele für lipophile Derivate von ansonsten hydrophilen Zytostatika finden sich bei Brunner H, Schellerer K-M, Treitinger B. Synthesis and in vitro testing of hematoporphyrin type ligands in platinum(II) complexes as potent cytostatic and phototoxic antitumor agents. *Inorganica Chimica Acta*, 1997; 264: 67–79 in Form von Konjugaten von Platinkomplexen mit Porphyrinen.

**[0019]** Die erfindungsgemäßen Zubereitungen, welche als Wirkstoff ein Zytostatikum enthalten, eignen sich besonders zur Behandlung von Tumorerkrankungen. Vorteilhaft ist in diesem Fall, daß es sich um eine örtlich begrenzte Behandlung handelt, die die Belastung des Patienten auf ein Minimum reduziert.

**[0020]** Neben den lipophilen Substanzen sind auch Wirkstoffe oder an Träger gebundene Wirkstoffe mit spezifischer Affinität zu den Gefäßwänden und insbesondere zu pathologisch veränderten Gefäßwänden geeignet. Als spezifisch gefäßwandaffin werden Substanzen bezeichnet, die vom Blutstrom nicht in wenigen Minuten von den Gefäßwänden abgewaschen werden. So ist bekannt, daß sich Magnetite nach intravenöser Gabe in geringer Konzentration in arteriosklerotisch veränderten Gefäßwänden ablagern (Schmitz SA et al. Superparamagnetic iron oxide – enhanced MRI of atherosclerotic plaques in Watanabe hereditary hyperlipidemic rabbits. *Invest Radiol*, 2000; 35: 460–471). Allerdings ist überraschend, daß die Magnetite bei kurzzeitiger Durchströmung der mittels Ballon dilatierten Gefäße für eine Therapie ausreichende Konzentrationen im Gewebe erlangen. Um die Magnetite therapeutisch nutzbar zu machen, müssen diese mit Arzneistoffen beschichtet werden wie es beispielsweise von Lübke AS, Bergemann C, Huhnt W, Fricke T, Riess H, Brock JW, Huhn D. Preclinical Experiences with magnetic drug targeting: Tolerance and efficacy. *Cancer Research*, 1996; 56: 4694–4701) beschrieben ist.

**[0021]** Die Wirkstoffe werden soweit möglich in den unverdünnten Kontrastmitteln gelöst. Sie können auch als eigenständige Lösung zubereitet werden, die vor Gebrauch mit einer Kontrastmittellösung verdünnt wird. Dabei sollte das Mischungsverhältnis von Wirkstofflösung, Kontrastmittellösung nicht größer als 2 : 1, bevorzugt < 1 : 1 und besonders bevorzugt < 0.2 : 1 sein. Der Wirkstoff sollte in einem gut verträglichen wässrigen Medium gelöst werden. Zulässig sind auch organische Lösungsmittel mit guter Verträglichkeit (zumindest nach Verdünnung mit der Kontrastmittellösung) wie z. B. Ethanol, DMSO, DMF etc. Meist wird jedoch ein möglichst hoher Anteil Wasser bei der fertigen Injektionslösung angestrebt.

**[0022]** Der Konzentrationsbereich der einzelnen Wirkstoffe richtet sich nach deren Löslichkeit in physiologisch verträglichen Lösungsmitteln, ohne daß auf Mizellbildner wie Cremophor zurückgegriffen werden muß, sowie nach der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Wirkstoffe. Die Obergrenze der Konzentration wird stets durch das zu verabreichende Volumen (z. B. bei mehrfacher Injektion in Koronararterien 100–200 ml) und die maximal systemisch verträgliche Dosis (bei Paclitaxel z. B. ca. 100 mg/m<sup>2</sup> Körper-

oberfläche) bestimmt. Bevorzugt und wegen der lokalen Verabreichung und Wirkung auch ausreichend wirksam sind Dosierungen, die 1/10 oder weniger der genannten systemisch verträglichen Maximaldosis entsprechen.

[0023] Den Zubereitungen können weitere wirksame Substanzen wie Gerinnungshemmer, Plättchenaggregationshemmer, Enzymhemmer, Komplexbildner für Calciumionen etc. zugesetzt werden. Diese müssen nicht den genannten Kriterien für Lipophilie, Bindung an Gewebekomponente oder Molekulargewicht entsprechen, da die Wirkung auch eine akute, intravasale sein kann; für die Konzentration und Dosierung gilt das im vorhergehenden Absatz Gesagte, da wiederum die lokale Wirkung in dem direkt durchströmten Gefäßabschnitt im Vordergrund steht.

[0024] Eine weitere Möglichkeit der Verabreichung antiproliferativer Wirkstoffe bietet ein zur Gefäßerweiterung eingesetzter Katheder mit einem aufweitbaren Ballon, der seinerseits die Blutgefäßaufweitung bewirkt. Der Ballon kann mit dem Wirkstoff beschichtet werden. Der Ballon wird dann bei der Gefäßaufweitung gegen die Gefäßwand gepresst. Der Wirkstoff erhält dabei die Gelegenheit, in die Gefäßwand überzutreten. Wird der Ballon zum Aufdehnen eines Stents verwendet, kann auch der zwischen dem Stent und dem Ballon befindliche Wirkstoff freigesetzt werden, da es zu Verschiebungen der Metallstreben des Stents gegenüber der Ballonoberfläche kommt. Auch bei diesen Varianten der Wirkstoffverabreichung wird gegenüber dem ursprünglichen Verfahren der Gefäßerweiterung und ggf. Stentimplantation kein zusätzlicher Arbeitsschritt für den Arzt erforderlich.

[0025] Sollen die Wirkstoffe auf den für die Gefäßaufweitung genutzten Teil des Katheders aufgebracht werden, sind folgende Verfahren möglich: Lösen des oder der Wirkstoffe in einem Lösungsmittel, das den Katheder nicht angreift, Tauchen des betreffenden Teils des Katheders in die Lösung, Entnahme des Katheders aus der Lösung und Trocknen. Der Wirkstofflösung können intravasal verträgliche matrix- oder gelbildende Hilfsstoffe zugesetzt werden, wie z. T. Lipide oder in der Pharmazie gebräuchliche Polymere. Es kann auch eine Beschichtung in mehreren Arbeitsschritten erfolgen, wobei wirkstoffhaltige und wirkstofffreie Schichten abwechseln können. Die Lösungsmittel für die jeweiligen Schichten sind so zu wählen, dass die nachfolgende Beschichtung die vorhergehende nicht wieder ablöst.

[0026] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiele

##### Beispiel 1a

Lösung für die einmalige direkte Verabreichung in die Arterien

[0027] 80 mg 7-(2",3"-Dihydroxypropyl oxycarbonyl)-paclitaxel werden in 5 ml Dimethylsulfoxid gelöst und mit 5 ml 5%iger Glucoselösung verdünnt. Die Lösung oder ein Teil davon wird langsam in die vorab dilatierte Arterien infundiert.

##### Beispiel 1b

Röntgenkontrastmittel mit Zusatz zur Hemmung der Intimahyperplasie

[0028] Ein Teil der unter 1a beschriebenen Lösung wird zu 99 Teilen dem handelsüblichen Röntgenkontrastmittel Visipaque 320 zugesetzt und sofort gut vermischt. Die Lö-

sung kann in gebräuchlicher Weise für die Angiographie während und nach der Gefäßdilataion eingesetzt werden.

##### Beispiel 2a

##### Lösung als Zusatz für Kontrastmittel

[0029] 200 mg 7-(2",3"-Dihydroxypropyl oxycarbonyl)-paclitaxel werden in 10 ml absolutem Ethanol gelöst (= Lösung A); von dieser Lösung können 0,35 ml zu 100 ml Kontrastmittel zugesetzt werden.

##### Beispiel 2b

##### Röntgenkontrastmittel zur Restenoseprophylaxe

[0030] 100 ml Ultravist 370 (Schering AG, Berlin; Wirkstoff Iopromide entsprechend 370 mg Jod/ml) enthaltend 0,35 Volumen% Ethanol und 7 mg 7-(2",3"-Dihydroxypropyl oxycarbonyl)-paclitaxel. Die Herstellung der Lösung erfolgt indem das 7-(2",3"-Dihydroxypropyloxycarbonyl)-paclitaxel zunächst in Ethanol gelöst und dann dem Kontrastmittel unter stetigem Rühren zugesetzt wird.

##### Beispiel 2c

##### Röntgenkontrastmittel zur Restenoseprophylaxe

[0031] Zubereitung nach Beispiel 2b mit Zusatz von 10 IE niedermolekularem Heparin

##### Beispiel 2d

##### Restenoseinhibierende Perfusionslösung

[0032] 3,5 ml der in Beispiel 2a beschriebenen Lösung A werden zu 1000 ml 5%iger Glucoselösung oder isotoner Elektrolytlösung unter raschem Schütteln zugesetzt. Die Lösung wird wie ein Röntgenkontrastmittel durch einen Katheter in die zu behandelnden Gefäße infundiert; die Infusionsgeschwindigkeit kann gegenüber der Kontrastmittelverabreichung reduziert werden.

##### Beispiel 3a

Röntgenkontrastmittel zur Hemmung der Intimahyperplasie

[0033] 100 ml Ultravist 370 (s. Beispiel 2b) versetzt mit 0,4 Volumen% Ethanol und 14,4 mg 7-(2",3"-Dihydroxypropyl oxycarbonyl)-paclitaxel. Die Herstellung erfolgt wie bei Beispiel 2b.

##### Beispiel 4a

Röntgenkontrastmittel zur Hemmung von Zellwachstum

[0034] 100 ml Solustrast 370 (Byk-Gulden, Konstanz; Wirkstoff Iopamidol entsprechend 370 mg Jod/ml) enthaltend 1,0 Volumen% Ethanol und 8,2 mg Paclitaxel/ml. Zur Herstellung der Zubereitung wird Paclitaxel zunächst unter leichtem Erwärmen in absolutem Ethanol gelöst, nach dem Lösen rasch unter starkem Rühren dem Kontrastmittel zugesetzt.

## Beispiel 4b

Röntgenkontrastmittel zur Hemmung der Intimahyperplasie

**[0035]** Zubereitung nach Beispiel 4a unter Zusatz von 5 5  
III Heparin und 5 mmol/Liter Zitratpuffer pH 7.0

## Beispiel 5a

Lösung als Zusatz zu Kontrastmitteln oder Infusionslösungen 10

**[0036]** 20 mg ( $\pm$ )-trans-1,2-Diaminocyclohexan{7,12-  
bis[1-(1,4,7,10,13,16-hexaoxaheptadecyl)-ethyl]-3,8,13,17-  
tetramethylporphyrin-2,18-dipropionato}platin(II) werden 15  
in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst (= Lösung B)

## Beispiel 5b

Röntgenkontrastmittel mit Zusatz zur Hemmung der Zell- 20  
vermehrung

**[0037]** 1 ml der Lösung B wird zu 100 ml Ultravist 370 (s.  
Beispiel 2b) unter raschem Rühren zugesetzt. Die Lösung ist 25  
zur Infusion in Arterien oder Injektion in lebendes oder ab-  
gestorbenes Gewebe oder in Körperhöhlen geeignet. Sie be-  
wirkt bei ausgezeichneter Kontrolle ihrer initialen Vertei-  
lung einen längere Zeit anhaltenden zytostatischen Effekt.

## Beispiel 5c

Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie mit Zu- 30  
satz zur Hemmung der Zellvermehrung

**[0038]** 1 ml der Lösung B wird zu 10 ml 50 mmolarer Ga- 35  
dolinium DTPA (= Gadopentetat) Lösung zugesetzt. Eine 50  
mmolare GadoliniumDTPA-Lösung wird aus dem Handels-  
präparat Magnevist (Schering AG, Berlin) durch 10fache  
Verdünnung hergestellt. Die Lösung kann z. B. in vitale Tu- 40  
more oder in Tumore nach deren Abtötung durch Ethanol,  
Hitze- oder Kältebehandlung infiltriert werden. Die Vertei-  
lung der Lösung ist in der Magnetresonanztomographie gut  
sichtbar. Die Lösung selbst unterstützt die restlose Abtötung  
des Tumors im unmittelbar infiltrierten Bereich und in der 45  
nahen Umgebung.

## Beispiel 6

Wirksamkeit der Zubereitung nach Beispiel 2b in vivo 50

**[0039]** Bei insgesamt 8 Schweinen wurden in Narkose je 2  
Koronararterien überdehnt und Stents (feine stark perfori-  
erte Metallröhren) implantiert. Darauf reagieren die Arte-  
rien mit Wandverdickung, die zu einer Einengung des ur-  
sprünglichen Arterienlumens führt. Bei 4 Schweinen wurde 55  
zur Darstellung der Arterien und Kontrolle der Stentimplan-  
tation normales Röntgenkontrastmittel (Ultravist 370) ver-  
wendet, bei 4 Schweinen wurde die Zubereitung nach Bei-  
spiel 2b eingesetzt. Unmittelbar nach der Behandlung waren  
die Gefäße beider Versuchsgruppen mit  $3.4 \pm 0.2$  mm und  
 $3.5 \pm 0.2$  mm offenem Durchmesser praktisch gleich weit. 4  
Wochen nach der Behandlung hatte sich der offene Durch-  
messer der Tiere, die das normale Kontrastmittel erhielten,  
um  $1.9 \pm 0.8$  mm verengt, das der Tiere, die mit der Lösung  
nach Beispiel 2b behandelt wurden aber nur um  $0.9 \pm$  65  
 $0.6$  mm. Der Unterschied ist mit  $p = 0.01$  statistisch signifi-  
kant. Die unverdünnte Lösung nach Beispiel 2b wurde trotz  
des Zusatzes eines relativ toxischen Zytostatikums in hoher

Konzentration nach Injektion in die Koronararterien bei  
gleichzeitiger EKG- und Blutdruckkontrolle ohne Neben-  
wirkungen vertragen.

## Beispiel 7a

Beschichtung eines Katheters

**[0040]** Ein für die Gefäßdilataion vorgesehener Ballonka-  
theter wird mit dem distalen, den Ballon tragenden Bereich  
unter sterilen Bedingungen in die ethanolische Lösung aus  
Beispiel 2a (= Lösung A) eingetaucht, für ca. 5 min. in der  
Lösung belassen, dann entnommen und für 2 Stunden bei  
Raumtemperatur getrocknet. Der Ballonkatheter kann da-  
nach in gebräuchlicher Weise für die Gefäßdilataion einge-  
setzt werden.

**[0041]** Alternativ wird im Bereich des Ballons nach dem  
Trocknen ein Stent aufgebracht.

## Beispiel 7b

**[0042]** Es wird entsprechend Beispiel 7a vorgegangen, je-  
doch werden der Lösung A 100 mg pharmazeutisches Rizi-  
nusöl zugesetzt.

## Patentansprüche

1. Zubereitung enthaltend mindestens einen antihyperplastischen Wirkstoff mit einem Verteilungskoeffizienten zwischen Butanol und Wasser von  $\geq 0.5$  in kapillargängiger flüssiger Form zusammen mit einem Mittel zur Verbesserung der bildlichen Darstellung der Arterien/Venen.
2. Zubereitung enthaltend mindestens einen antihyperplastischen Wirkstoff mit einem Verteilungskoeffizienten zwischen Butanol und Wasser von  $\geq 0.5$ , die auf einen Katheter aufgetragen ist.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der antihyperplastische Wirkstoff ein Cytostatikum, ein Kortikoid, ein Prostacyclin, ein Antioxidans, ein Antibiotikum, ein Mittel zur Hemmung der Zellproliferation oder ein Immunsuppressivum ist.
4. Zubereitung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der antihyperplastische Wirkstoff ein Taxoid ist.
5. Zubereitung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der antihyperplastische Wirkstoff Paclitaxel, Docetaxel, Probulcol, ein Porphyrinderivat, Kolchizin oder Epirhilon ist.
6. Zubereitung nach Anspruch 1 und 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Verbesserung der bildlichen Darstellung der Arterien/Venen aus gefäßverträglichen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen besteht, die im Röntgenbild, in der Ultraschalluntersuchung, in der optischen Bildgebung oder in der Magnetresonanztomographie zur verbesserten Darstellung der Blutgefäße oder des Blutflusses eingesetzt werden.
7. Zubereitung nach Anspruch 1 und 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Verbesserung der bildlichen Darstellung der Arterien/Venen ein Röntgenkontrastmittel ist.
8. Zubereitung nach Anspruch 1 und 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Verbesserung der bildlichen Darstellung der Arterien/Venen Iodixanol (Visipaque), Gadolinium-DTPA (Magnevist), Gd-DO3A-butrol (Gadovist), Iopromid (Ultravist), Iohexol

(Omnipaque) oder Iopamidol (Solutrast) ist.

9. Zubereitung nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung zusätzlich Gerinnungshemmer und/oder Plättchenaggregationshemmer und/oder Enzymhemmer und/oder Calciumchelatoren 5 enthält.

10. Zubereitung nach Anspruch 1 bis 9, bei denen der Wirkstoff irreversibel oder reversibel zu mindestens 10% an Gewebe bindet.

11. Zubereitung nach Anspruch 1 bis 10, bei denen der 10 Wirkstoff oder die wirkstofftragende Komponente eine spezifische Affinität zu Gefäßwänden aufweist.

12. Zubereitung nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung einen nicht mizellbildenden Lösungsvermittler enthält. 15

13. Verwendung der Zubereitung nach Anspruch 1 bis 12 zur Prophylaxe der Restenose.

14. Verwendung der Zubereitung nach Anspruch 1 bis 12 zur Behandlung von Tumorerkrankungen. 20

25

30

35

40

45

50

55

60

65